

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年1 月25 日 (25.01.2001)

PCT

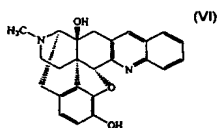
(10) 国際公開番号
WO 01/05795 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 489/09, A61K 31/485, A61P 13/02
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/04839
- (22) 国際出願日: 2000 年7 月19 日 (19.07.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/204809 1999 年7 月19 日 (19.07.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田中利明 (TANAKA, Toshiaki) [JP/JP]; 〒249-0004 神奈川県逗子市沼間1-1-24 Kanagawa (JP). 長瀬 博 (NAGASE, Hiroshi) [JP/JP]; 〒247-0063 神奈川県鎌倉市梶原2-10-4 Kanagawa (JP). 遠藤 孝 (ENDO, Takashi) [JP/JP]; 〒253-0071 神奈川県茅ヶ崎市萩園1586-4 Kanagawa (JP). 川村邦昭 (KAWAMURA, Kuniaki) [JP/JP]; 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西1-20-33-11 Kanagawa (JP). 藤村森広 (FUJIMURA, Morihiro) [JP/JP]; 〒227-0048 神奈川県横浜市青葉区柿の木台23-64 サンフレア柿の木台101 Kanagawa (JP). 駒形俊和 (KOMAGATA, Toshikazu) [JP/JP]; 〒248-0031 神奈川県鎌倉市鎌倉山3-20-1 東レ鎌倉山寮509 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 谷川英次郎 (TANIGAWA, Hidejiro); 〒102-0072 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 岩田ビル6階 谷川国際特許事務所内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,

[続葉有]

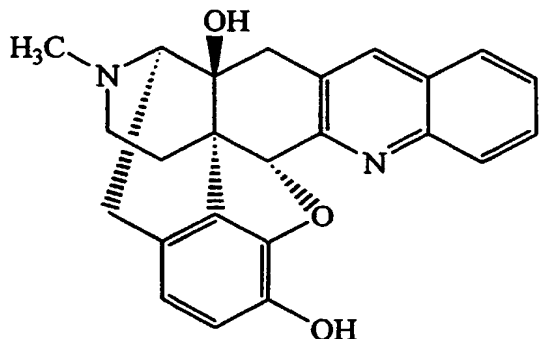
(54) Title: REMEDIES OR PREVENTIVES FOR FREQUENT URINATION OR URINARY INCONTINENCE

(54) 発明の名称: 頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤



(57) Abstract: Remedies or preventives for frequent urination or urinary incontinence which contain as the active ingredient a quinolinomorphinan derivative represented by formula (6) or pharmacologically acceptable acid addition salt thereof.

(57) 要約:



に示されるようなキノリノモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含む頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

WO 01/05795 A1



IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明細書

頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤

技術分野

本発明は、頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤に関する。

背景技術

近年、高齢化社会の到来とともに、頻尿または尿失禁に悩む患者数は年々増加の傾向をたどっている。現在、頻尿または尿失禁に対する薬物治療剤としては、主に抗コリン作用、平滑筋直接弛緩作用を有する塩酸プロピペリン、塩酸オキシブチニン及び塩酸フラボキサートが使用されている。

しかしこれら既存薬は、口渴、便秘等の消化器症状、起立性低血圧などの循環器症状、また尿閉、残尿等の排尿障害が副作用として多く発生する。

脳血管障害や痴呆症は、高齢者における排尿障害の最大の原因と考えられている。近年、これら脳疾患にともなう頻尿または尿失禁の治療に抗コリン作用を有する既存薬を適応することで、脳内のアセチルコリンの働きが抑制され、脳疾患自体が進行してしまうことが懸念されている。

これら既存薬が有する副作用は患者のクオリティー・オブ・ライフ（QOL）において満足できないものであり、副作用のない頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤の開発が強く望まれている。

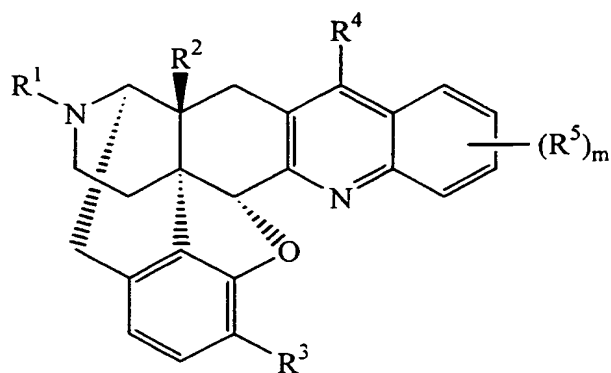
一方、キノリノモルヒナン誘導体の先行技術として、米国特許 4,816,586 号をはじめ国際公開特許 94/14445 号、国際公開特許 98/43977 号がある。これら特許には、鎮痛、鎮咳や脳障害治療剤などが開示されているが、頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤についてはなんら開示されていない。

発明の開示

本発明の目的は、副作用の軽減された新規な頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤を提供することにある。

前記の目的は以下の本発明により達成される。

すなわち、本発明は一般式（1）



(I)

(式中、 R^1 は、水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、炭素数5～7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6～12のアリール、炭素数7～13のアラルキル、炭素数2～7のアルケニル、炭素数1～5のアルカノイル、フラン-2-イルアルキル（ただし、アルキル部分の炭素数は1～5である）、またはチオフェン-2-イルアルキル（ただし、アルキル部分の炭素数は1～5である）を表し、

R^2 および R^3 は、独立して水素、ヒドロキシ、炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～5のアルカノイルオキシ、炭素数7～13のアラルキルオキシ、または炭素数7～13のアリールカルボニルオキシを表し、

m は0～4の整数を表し、

R^5 はベンゼン環上の置換基であり、それぞれ別個に R^{18} を表し、または隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になって縮合環構造Aを表し（ただし、残る0～2個の R^5 は別個に R^{18} を表すかまたはもう1組の縮合環構造Aを表す）、

縮合環構造Aは、0～4個の置換基 R^9 で置換されたベンゾ、インデノ、ナフト、ピリド、もしくは炭素数5～7のシクロアルケノ、または無置換のジオキソレノを表し、

R^9 および R^{18} は、(1)それぞれ別個にフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、ヒドロキシ、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、炭素数1～3のヒドロキシアルキル、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $(CH_2)_k$

CO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 CONR^7R^8 、 $(\text{CH}_2)_k\text{NR}^7\text{R}^8$ 、または $(\text{CH}_2)_k\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}^8$ (ここで、 k は 0～5 の整数を表し、 R^6 は炭素数 1～5 のアルキルを表し、 R^7 および R^8 はそれぞれ別個に水素、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 4～6 のシクロアルキルアルキルを表す) を表し、および/または (2) 環縮合部をはさんで隣接する炭素にそれぞれ置換する R^9 と R^{18} とが一緒になって R^9-R^{18} となりエタノ、プロパノ、または α -ベンゼノのいずれかの架橋構造を表し、

R^4 は、水素、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 1～5 のヒドロキシアルキル、炭素数 6～12 のアリール (ただし、1 種以上の置換基 R^{17} により置換されていてもよい)、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 OR^{12} 、 COOR^{13} 、または $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ を表し、またはペリ位に置換した R^5 と一緒になって R^4-R^5 となり、 $\text{N}(\text{R}^{16})\text{CO}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{16})\text{C}(=\text{NH})$ 、 $\text{N}(\text{R}^{16})\text{CH}_2$ 、 α -ベンゼノ、エタノ、プロパノ、またはブタノのいずれかの架橋構造を表し、

R^{17} は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 1～5 のアルコキシ、炭素数 1～5 のアルカノイルオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはシアノを表し、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{16} は、それぞれ別個に水素、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 4～7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 7～13 のアラルキル、または炭素数 1～5 のアルカノイルを表し、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、それぞれ別個に水素、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 6～12 のアリール、または炭素数 7～13 のアラルキルを表す。)

で示されるキノリノモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含む頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤を提供する。

本発明により、副作用の軽減された新規な頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤を提供された。

発明を実施するための最良の形態

本発明は上記一般式 (1) で示されるキノリノモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩からなる頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤で

ある。

一般式(1)で示されるキノリノモルヒナン誘導体のうち、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 m が前記定義に同じであり、 R^4 が水素、炭素数1～5のアルキル、 NR^{10} 、 R^{11} 、またはペリ位に置換した R^5 と一緒にあって R^4-R^5 となり、 $N(R^{16})$ COの架橋構造(R^{10} 、 R^{11} 、および R^{16} は前記定義に同じ)である化合物が好ましく、中でも R^1 が炭素数1～5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、炭素数7～13のアラルキル、フラン-2-イルアルキル(ただし、アルキル部分の炭素数は1～5である)、またはチオフェン-2-イルアルキル(ただし、アルキル部分の炭素数は1～5である)である化合物が好ましい。

一般式(1)のキノリノモルヒナン誘導体の各置換基について、より具体的に説明する。

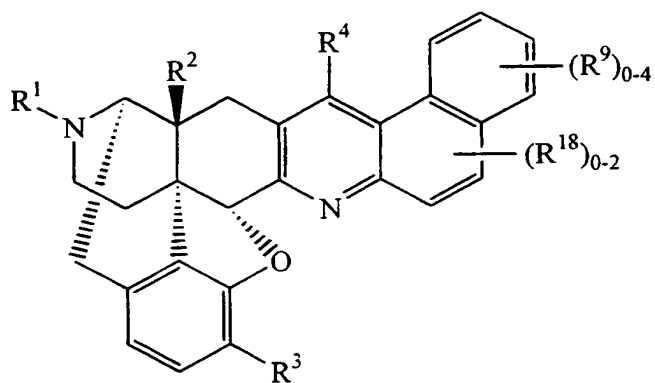
R^1 としては水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルメチル、炭素数5から7のシクロアルケニルメチル、フェニル、ナフチル、炭素数7から13のフェニルアルキル、炭素数2から7のアルケニル、炭素数1から5のアルカノイル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル(ただし、ここで示す炭素数は、フラン-2-イルアルキルのアルキル部分の炭素数を示す)、炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキル(ただし、ここで示す炭素数は、チオフェン-2-イルアルキルのアルキル部分の炭素数を示す)が好ましく、特に水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、3-メチル-3-ブテニル、アセチル、フラン-2-イルメチル、フラン-2-イルエチル、フラン-2-イルプロピル、チオフェン-2-イルメチル、チオフェン-2-イルエチル、チオフェン-2-イルプロピルが好ましい。これらの中でも特に水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピルメチル、フェネチル、フラン-2-イルエチル、チオフェン-2-イルエチルが好ましい。

R^2 、 R^3 としては水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ア

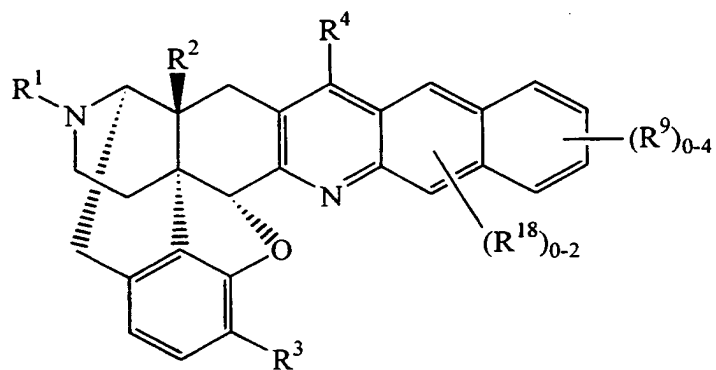
セトキシ、ベンジルオキシ、ベンゾイルオキシが好ましい。これらの中でも特に R^2 としてはヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが、また特に R^3 としては水素、ヒドロキシ、メトキシが好ましい。

R^5 は、縮合環構造 A を形成しない場合には R^{1^8} を表し、この場合の R^{1^8} としてはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 CO_2R^7 、 $CH_2CO_2R^7$ 、 $(CH_2)_2CO_2R^7$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7R^8 、 $CH_2NR^7R^8$ 、 $(CH_2)_2NR^7R^8$ 、 $N(R^7)COR^8$ 、 $CH_2N(R^7)COR^8$ 、または $(CH_2)_2N(R^7)COR^8$ が好ましく、これらの場合の R^6 としてはメチル、エチル、 R^7 としては水素、メチル、 R^8 としては水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルブチルがそれぞれ好ましい。また、 R^5 のうち、2 個の R^5 が一緒になって縮合環構造 A を形成する場合には、残る 0～2 個の R^5 は前述の R^{1^8} であるか、さらに 2 個の R^5 が一緒になって縮合環構造 A を形成するかのいずれかである。この縮合環構造 A としては、0～2 個の R^9 で置換されたベンゾ、インデノ、ナフト、ピリド、もしくはシクロヘキセノ、または無置換のジオキソレノが好ましく、特に 0～1 個の R^9 で置換されたベンゾ、インデノ、シクロヘキセノ、無置換のジオキソレノが好ましい。例えば、2 個の R^5 が一緒になって 1 個の縮合環構造 A を形成し、この縮合環構造 A がベンゾである場合は、一般式 (I) の化合物は、具体的には下記の一般式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) で例示されるが、これらは一般式 (I) を限定するものではない。

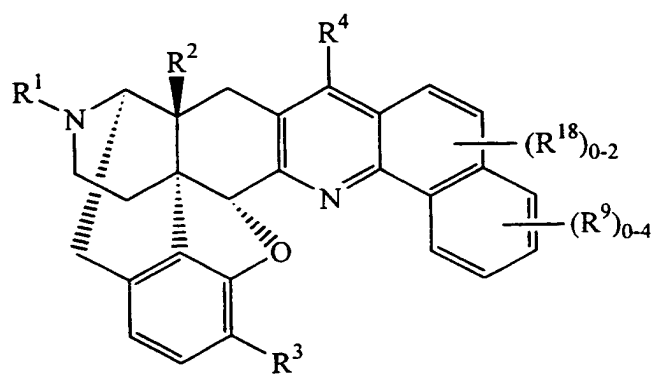
6



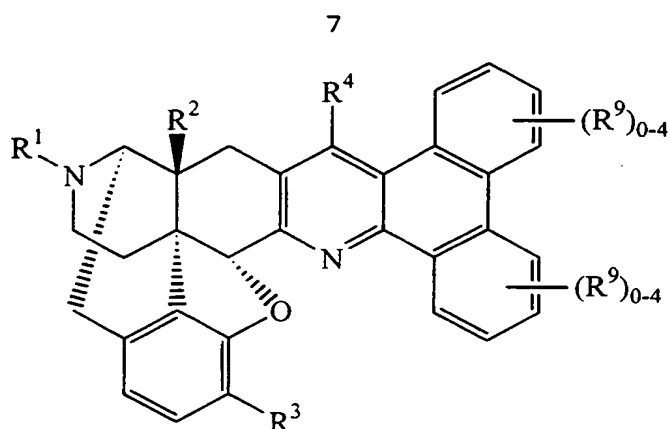
(IIa)



(IIb)



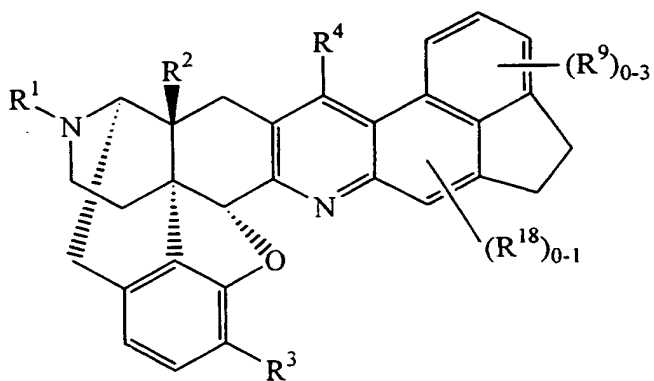
(IIc)



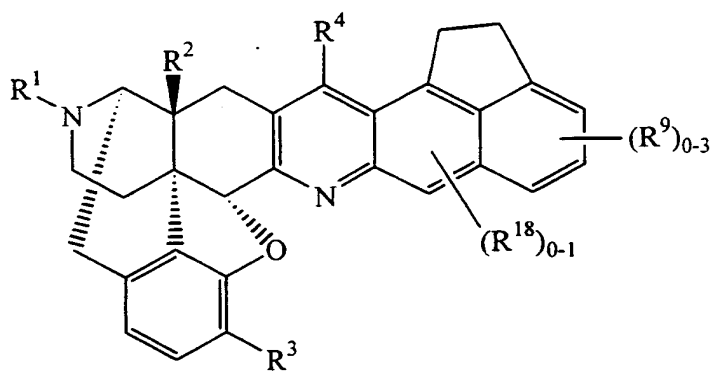
(IIId)

R^9 としては、 R^{18} と一緒にあって R^9-R^{18} の架橋構造を形成しない場合にはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 CO_2R^7 、 $CH_2CO_2R^7$ 、 $(CH_2)_2CO_2R^7$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7R^8 、 $CH_2NR^7R^8$ 、 $(CH_2)_2NR^7R^8$ 、 $N(R^7)COR^8$ 、 $CH_2N(R^7)COR^8$ 、または $(CH_2)_2N(R^7)COR^8$ が好ましく、これらの場合の R^6 としてはメチル、エチル、 R^7 としては水素、メチル、 R^8 としては水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルブチルがそれぞれ好ましい。また、 R^9 と R^{18} とが一緒にあって R^9-R^{18} となり架橋構造を形成しても良く、この場合には、この架橋構造としてはエタノ、 α -ベンゼノが好ましい。例えば、この架橋がエタノであり、かつ前記縮合環構造Aがベンゾである場合は、一般式(1)の化合物は、具体的には下記の一般式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)で例示することができ、これらは一般式(1)を限定するものではない。

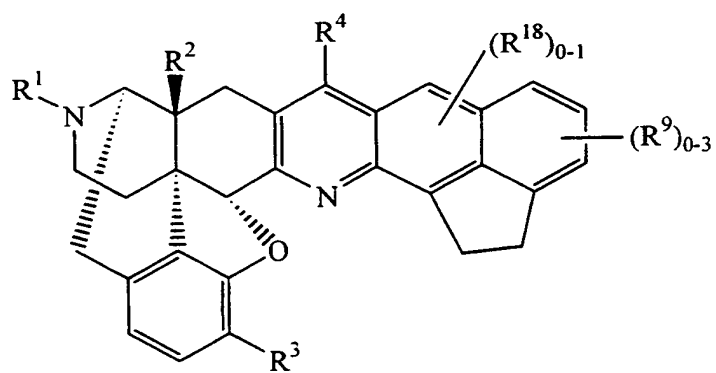
8



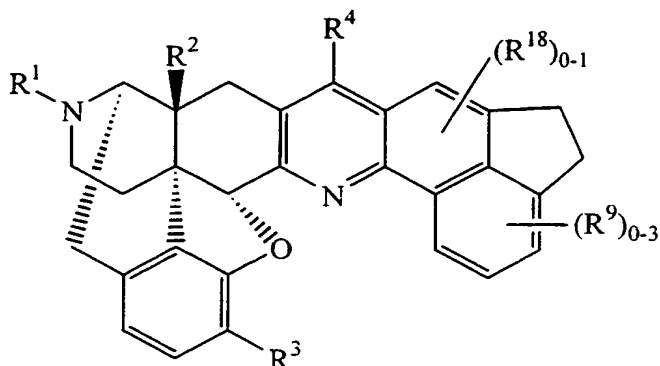
(IIIa)



(IIIb)



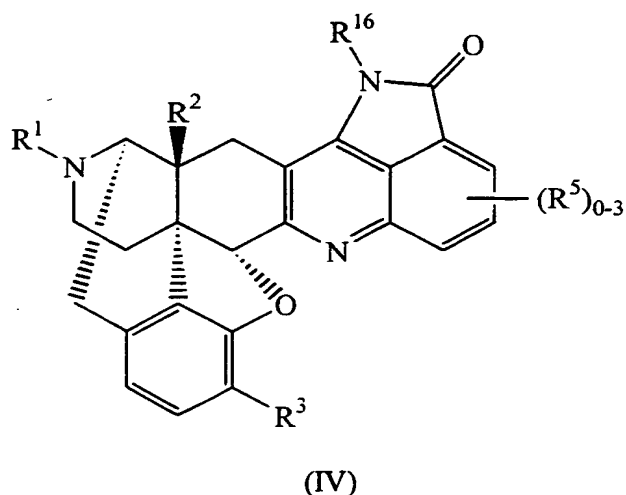
(IIIc)



(IIIId)

R^4 としては、ペリ位に置換した R^5 と一緒にあって R^4-R^5 の架橋構造を形成しない場合には、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、炭素数1から3のヒドロキシアルキル、炭素数6から12のアリール（ただし、1種以上の置換基 R^{17} により置換されていてもよい）、 $NR^{10}R^{11}$ 、 OR^{12} 、 $COOR^{13}$ 、 $CONR^{14}R^{15}$ が好ましく、この場合の R^{10} としては水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、 R^{11} としては水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、ベンジル、フェネチル、炭素数1から5のアルカノイル、 R^{12} としては水素、メチル、アセチル、 R^{13} としては水素、メチル、エチル、フェニル、ベンジル、 R^{14} としては水素、メチル、エチル、フェニル、ベンジル、 R^{15} としては水素、メチル、エチル、フェニル、ベンジル、 R^{17} としてはフルオロ、クロロ、ブロモ、アミノ、メチル、エチルが好ましい。これらの R^4 の中でも、水素、メチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、フェニル、ナフチル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、（シクロヘキシルメチル）アミノ、ベンジルアミノ、フェネチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシ、カルボキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、カルバモイル、メチルカルバモイル、フェニルカルバモイル、ベンジルカルバモイル、ジメチルカルバモイルが好ましく、これらの中でも特に、水素、メチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシメチル、フェニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、（シクロヘキシルメチル）アミノ、ベンジルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、

ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシル、メトキシカルボニル、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルが好ましい。また R^4 のうち、ペリ位に置換した R^5 と一緒に R^4-R^5 の架橋構造を形成する場合には、この R^4-R^5 の架橋構造は、 $N(R^{16})CO$ 、 $N(R^{16})C(=NH)$ 、 $N(R^{16})CH_2$ 、 α -ベンゼノ、プロパノが好ましく、これらの中でも特に、 $N(R^{16})CO$ 、 $N(R^{16})C(=NH)$ 、 $N(R^{16})CH_2$ が好ましい。この場合の R^{16} としては水素、メチル、エチル、ベンジル、アセチルが好ましい。例えば、 R^4 がペリ位に置換した R^5 と一緒に R^4-R^5 の架橋構造を形成し、この R^4-R^5 の架橋構造が $N(R^{16})CO$ である場合には、一般式(1)の化合物は、
 10 具体的には下記の一般式(IV)で例示されるが、これらは一般式(1)を限定するものではない。



薬理的に好ましい酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等があげられ、中でも塩酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が好まれるが、もちろんこれらに限ら
 15
 20

れるものではない。

本発明の一般式（１）で示される化合物は米国特許 4,816,586 号または国際公開特許 W098/43977 号に開示された方法により製造することができる。

5 一般式（１）で示されるキノリノモルヒナン誘導体が頻尿もしくは尿失禁の治療または予防に有効であることは、動物において律動的膀胱収縮運動を抑制する作用あるいは排尿反射を延長する作用を示すことで確認できる。動物において律動的膀胱収縮運動を抑制する作用あるいは排尿反射を延長する作用の評価はすでに報告されている文献 [Brain. Res., vol. 297, 191 (1984) または J. Pharmacol. Exp. Ther., vol. 240, 978 (1987)] の方法で行いうるが、必ずしもこれらに限定されるものではない。

10 本発明の化合物は、頻尿もしくは尿失禁の治療または予防に有用な医薬品として用いることができる。特に、神経因性膀胱障害、夜間頻尿、過活動型膀胱、不安定膀胱、神経性頻尿、心因性頻尿、夜尿症、膀胱けいれん、慢性膀胱炎、慢性前立腺炎、前立腺肥大、前立腺癌など、これら疾患によって引き起こされる頻尿または尿失禁などの排尿障害の治療または予防に用いることができる。ここでいう神経因性膀胱障害とは膀胱、尿道、外尿道括約筋からなる下部尿路を支配している神経が何らかの障害を受けた結果、下部尿路の蓄尿、排尿機能が異常を来した状態をいう。神経に障害を与える疾患としては、脳血管障害、脳腫瘍、脳外傷、脳炎、正常圧水頭症、痴呆、パーキンソン病、線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、オリブ・橋・小脳萎縮症、Shy-Drager 症候群、脊髄損傷、脊髄血管障害、脊髄腫瘍、脊髄炎、頸髄圧迫性疾患、脊髄空洞症、多発性硬化症、二分脊椎、脊髄髄膜瘤、Tethered cord 症候群、ミエロパチーなどがある。ただし、本発明の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤の利用は、これらの疾患例のみに限定されるものではない。

25 本発明の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤を医薬品として臨床で使用する際には、薬剤はフリーの塩基またはその塩自体でもよく、また賦形剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、溶解補助剤、乳化剤、希釈剤、等張化剤などの添加剤が適宜混合されていてもよい。投与形態としては経口投与、経口投与のいずれでも使用

でき、非経口投与としては、静脈注射、皮下注射、筋肉注射、経直腸投与等が挙げられる。投与剤型としては注射剤、錠剤、液剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などが挙げられ、これら剤型は公知の製剤技術によって製造することができる。投与量は患者の症状や年齢、体重、投与方法等に応じて適宜選択されるが、成人に対する有効成分量は1日0.0001mg~10g、好ましくは0.001mg~1gであり、それぞれ1回または数回に分けて投与することができる。

実施例

以下、参考例および実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。なお、以下の参考例で合成した各化合物の構造及び物性データは、下記表1~8に示されている。

参考例1

17-シクロプロピルメチル-6,7-デヒドロ-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6,7,2',3'-[4',5'-[イミノ(オキシメタノ)]キノリノ]モルヒナン・塩酸塩(化合物1)、17-メチル-6,7-デヒドロ-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6,7,2',3'-(4'-アミノキノリノ)モルヒナン・メタンスルホン酸塩(化合物2)、17-シクロプロピルメチル-6,7-デヒドロ-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6,7,2',3'-(6',6"-エタノ-7',8'-ベンゾキノリノ)モルヒナン・メタンスルホン酸塩(化合物3)の合成

上記の3つの化合物は国際公開特許 W098/43977 号に記載されている方法に準じて合成した。

参考例2

17-メチル-6,7-デヒドロ-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6,7,2',3'-(4'-メチルキノリノ)モルヒナン・メタンスルホン酸塩(化合物4)の合成

国際公開特許 W098/43977 号に記載されている方法に準じて合成した。17-メチル-6-オキソ-4,5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-モルヒナン 315 mg (1.00 mmol)、O-アミノアセトフェノン 133 μ L (1.10

mmol)を酢酸 6 mLに溶解し、加熱還流しキノリン合成を行った。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、17-メチル-6,7-デヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6,7,2',3'-(4'-メチルキノリノ)モルヒナン 382 mg (収率92%)を得た。この精製物をDMF 10 mLに溶解し、n-プロパンチオール 0.40mL (4.58 mmol)、カリウムt-ブトキシド 496 mg (4.42 mmol)を加えて、120°Cで3時間反応させた。反応溶液を冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム：メタノール(4:1)混合溶媒にて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題化合物のフリー体 181 mg (収率49%)を得た。これをメタンスルホン酸塩にして表題化合物4を得た。

参考例3

17-メチル-6,7-デヒドロ-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6,7,2',3'-(4'-ヒドロキシキノリノ)モルヒナン・メタンスルホン酸塩(化合物5)の合成

参考例1に記載されている方法で製造した17-メチル-6,7-デヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ジヒドロキシ-3-メトキシ-6,7,2',3'-(4'-アミノキノリノ)モルヒナン 400 mg (0.96 mmol)を酢酸 2.5 mLと20% 硫酸水溶液 4 mLの混合溶媒に溶解して0°Cに冷却し、亜硝酸ナトリウム 87 mgの水溶液 1 mLを滴下し、そのまま0°Cで1時間攪拌し、この後続いて4時間加熱還流した。反応溶液を放冷し、2規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にし、クロロホルム：メタノール(4:1)混合溶媒にて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、17-メチル-6,7-デヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6,7,2',3'-(4'-ヒドロキシキノリノ)モルヒナン 167 mg (収率40%)を得た。この精製物をDMF 7 mL

に溶解し、*n*-プロパンチオール 0.17 mL (1.84 mmol)、カリウム *t*-ブトキシド 215 mg (1.92 mmol)を加えて、120°Cで3時間反応させた。反応溶液を冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム：メタノール（4：1）混合溶媒にて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題化合物のフリー
5 一体 69 mg（収率45%）を得た。これをメタンスルホン酸塩にして表題化合物 5を得た。

参考例4

17-メチルー6,7-デヒドロ-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6,7,2',3'-キノリノモルヒナン・メタンスルホン酸塩（化合物6）の合成
10

参考例2に記載の方法に準じ、*O*-アミノアセトフェノンの代わりに*O*-アミノベンズアルデヒドを用いることで、表題化合物6を得た。

参考例5

17-フェネチルー6,7-デヒドロ-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6,7,2',3'-キノリノモルヒナン・メタンスルホン酸塩（化合物7）の合成
15

参考例1に記載されている方法で製造した17-水素-6,7-デヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ジヒドロキシ-3-メトキシ-6,7,2',3'-キノリノモルヒナン 150 mg (0.39 mmol)にフェニルアセトアルデヒド 240 mg (0.80 mmol)、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム 165 mg (0.78 mmol)を加え、1,2-ジクロロエタン 5 mLと酢酸 22 μ Lに溶解させ、室温で2時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、17-フェネチルー6,7-デヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6,7,2',3'-キノリノモルヒナン 186 mg（収率97%）を得た。この精製物をDMF 5 mLに溶解し、*n*-プロパンチオール 0.19 mL (2.10 mmol)、カリウム *t*-ブトキシド
20
25

210 mg (1.87 mmol)を加えて、120℃で3時間反応させた。反応溶液を冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム：メタノール（4：1）混合溶媒にて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題化合物のフリー体 143 mg（収率79%）を得た。これをメタンスルホン酸塩にして表題化合物7を得た。

参考例6

17-（2-チエニル）エチル-6，7-デヒドロ-4，5 α -エポキシ-3，14 β -ジヒドロキシ-6，7，2'，3'-キノリノモルヒナン・メタンスルホン酸塩（化合物8）の合成

参考例1に記載されている方法で製造した17-水素-6，7-デヒドロ-4，5 α -エポキシ-14 β -ジヒドロキシ-3-メトキシ-6，7，2'，3'-モルヒナン 99 mg (0.39 mmol)をベンゼン 8 mLに溶解させ、（2-チエニル）エチルトシレート 327 mg (1.16 mmol)、トリエチルアミン 0.36 mL (2.58 mmol)を加え加熱還流して一晩攪拌した。反応液を放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、17-（2-チエニル）エチル-6，7-デヒドロ-4，5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6，7，2'，3'-キノリノモルヒナン 112 mg（収率88%）を得た。この精製物をDMF 5 mLに溶解し、n-プロパンチオール 0.10 mL (1.10 mmol)、カリウムt-ブトキシド 124 mg (1.11 mmol)を加えて、120℃で3時間反応させた。反応溶液を冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム：メタノール（4：1）混合溶媒にて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題化合物のフリー体 85 mg（収率79%）を得た。これをメタンスルホン酸塩にして表題化合物8を得た。

参考例7

17-メチル-6，7-デヒドロ-4，5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-1

4β-メトキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン・メタンスルホン酸塩（化合物9）の合成

参考例4記載の合成中間体17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン 200 mg (0.50 mmol)をジメチルホルムアミド 7 mLに溶解させ0℃に冷却したのち、水素化ナトリウム 24 mg (1.00 mmol)を加えて15分間攪拌した。その反応液に、ヨードメタン 47 μL (0.75 mmol)を加えて1時間攪拌した。反応混合液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジメトキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン 166 mg (収率80%)を得た。この精製物を塩化メチレン 10 mLに溶解させ-20℃に冷却し、1規定三臭化ホウ素溶液 1.9 mL (1.93 mmol)を加え1時間攪拌した。この反応液に20%アンモニア水溶液 20 mLを加えて、室温で30分間攪拌した。そののちこの反応混合液をクロロホルム：メタノール（4：1）混合溶媒にて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題化合物のフリー体 99 mg (収率64%)を得た。これをメタンスルホン酸塩にして表題化合物9を得た。

参考例8

17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-(8'-クロロキノリノ)モルヒナン・メタンスルホン酸塩（化合物10）の合成

17-メチル-6-オキソ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-3-メトキシモルヒナン 500 mg (1.35 mmol) および2-クロロアニリン 0.58 mL (5.40 mmol)にトリフルオロ酢酸 10 mLをくわえ加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、17-メチル-6,

7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7, 2', 3'-(8'-クロロキノリノ)モルヒナンと未環化体の混合物を得た。この混合物をTHF 10 mLに溶解し、6規定塩酸 10 mLを加えて加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた反応粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7, 2', 3'-(8'-クロロキノリノ)モルヒナン 290 mg (収率 49%)を得た。この精製物をジクロロメタン 10 mLに溶解し1規定三臭化ホウ素溶液 2.0 mLを0℃で加え15分間攪拌した後、室温でさらに30分攪拌した。反応溶液を0℃に冷却し、7%アンモニア水溶液 10 mLを加え、1時間攪拌した。反応溶液をクロロホルムで抽出し、有機層を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。濃縮して得られた反応粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物のフリー体 139 mg (収率 50%)を得た。これを、メタンサルホン酸塩にして表題化合物 10 を得た。

参考例 9

17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-(6'-クロロキノリノ)モルヒナン・メタンサルホン酸塩 (化合物 11) の合成

参考例 8 記述の方法に準じ、2-クロロアニリンの代わりに4-クロロアニリンを用い、溶媒としてキシレンを用いて、17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7, 2', 3'-(6'-クロロキノリノ)モルヒナンと未環化体の混合物を得た。この混合物をメタノール 12 mLに溶解し、0℃に冷却し水素化ホウ素ナトリウム 220 mg (5.80 mmol)を加え15分間攪拌し、室温にしてさらに16時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた反応粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、17-メチル

ー6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7, 2', 3'-(6'-クロロキノリノ)モルヒナン 163 mg (収率38%)を得た。これを、メタンスルホン酸塩にして表題化合物11を得た。

参考例10

5 17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-(5'-クロロキノリノ)モルヒナン・酒石酸塩(化合物12)の合成

参考例9に記述した方法に準じて、4-クロロアニリンの代わりに3-クロロアニリンを用いて表題化合物のフリー体を得た。これを酒石酸塩にして表題化合物12を得た。

参考例11

17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-(8'-メチルキノリノ)モルヒナン・メタンスルホン酸塩(化合物13)の合成

15 参考例9に記述した方法に準じ、4-クロロアニリンの代わりにO-トルイジンを用いることで、表題化合物13を得た。

参考例12

17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-(6'-メチルキノリノ)モルヒナン・メタンスルホン酸塩(化合物14)の合成

参考例9に記述した方法に準じ、4-クロロアニリンの代わりにP-トルイジンを用いることで、表題化合物14を得た。

参考例13

17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-(8'-フルオロキノリノ)モルヒナン・酒石酸塩(化合物15)の合成

25 参考例10に記述した方法に準じて、3-クロロアニリンの代わりに2-フルオロアニリンを用いて表題化合物15を得た。

参考例 1 4

1 7-メチルー6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 1 4 β -ジアセトキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン・酒石酸塩 (化合物 1 6) の合成

- 5 参考例 4 記載の方法で製造した 1 7-メチルー6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 1 4 β -ヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン 200 mg (0.39 mmol) をピリジン 5 mL に溶解し、無水酢酸 10 mL (1.10 mmol) を加え、室温で 16 時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた反応粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物のフリー体 250 mg (収率 98%) を得た。これを酒石酸塩にして表題化合物 1 6 を得た。

参考例 1 5

- 15 1 7-メチルー6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-1 4 β -アセトキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン・酒石酸塩 (化合物 1 7) の合成

- 20 参考例 1 4 記載の方法で合成した 1 7-メチルー6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 1 4 β -ジアセトキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン 156 mg (0.03 mmol) をメタノール 10 mL とクロロホルム 2 mL の混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム 68.1 mg (0.49 mmol) を加え室温で 1 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧濃縮して得られた残渣をクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた反応粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物のフリー体 104 mg (収率 73%) を得た。これを酒石酸塩にして表題化合物 1 7 を得た。

参考例 1 6

1 7-メチルー6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-アセトキシ-1 4 β -ヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン・酒石酸塩 (化合物

物18)の合成

参考例4記載の方法で合成した17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン 150 mg (0.39 mmol), 無水酢酸 109 μ L (1.16 mmol)をピリジン 5 mLに溶解させて3時間室温で攪拌した。反応液をトルエンで2, 3回共沸させピリジンを除去し、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-アセトキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン 110 mg (収率66%)を得た。これを酒石酸塩にして表題化合物18を得た。

参考例17

17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-メトキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン・酒石酸塩(化合物19)の合成

参考例4記載の方法で合成した17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナンを酒石酸塩にして表題化合物19を得た。

参考例18

17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン・酒石酸塩(化合物20)の合成

17-メチル-6-オキソ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシモルヒナン 112 mg (0.39 mmol)、O-アミノベンズアルデヒド 143 mg (1.18 mmol)、メタンスルホン酸 77 μ L (11.8 mmol)をエタノール 10 mLに溶解し、3時間加熱還流しキノリン合成を行った。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン 114 mg (収率79%)を得た。これを酒石酸塩にして表題化合物20を得た。

参考例 19

17-シクロプロピルメチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン・メタンスルホン酸塩 (化合物 21) の合成

- 5 米国特許 4,816,586 号に記載されている方法にて合成した。

参考例 20

17-アリル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン・メタンスルホン酸塩 (化合物 22) の合成

- 10 米国特許 4,816,586 号に記載されている方法にて合成した。

参考例 21

17-(4-メチルフェニル)エチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン・メタンスルホン酸塩 (化合物 23) の合成

- 15 参考例 1 に記載されている方法で製造した 17-水素-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7, 2', 3'-モルヒナン 95 mg (0.25 mmol) をベンゼン 8 mL に溶解させ、(4-メチルフェニル)エチルトシレート 335 mg (1.15 mmol)、トリエチルアミン 0.30 mL (2.15 mmol) を加え加熱還流して一晩攪拌した。反応液を放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、17-(4-メチルフェニル)エチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン 90 mg (収率 73%) を得た。

- 25 この精製物をジクロロメタン 5 mL に溶解し 0°C に冷却したのち 1 規定三臭化ホウ素溶液 1.30 mL (1.30 mmol) を加えて、その後室温で 30 分間攪拌した。この反応液にアンモニア水溶液 6 mL を滴下しさらに 1 時間攪拌した。この反応混合溶液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。合わ

せた有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、17-(4-メチルフェニル)エチル-6,7-デヒドロ-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6,7,2',3'-キノリノモルヒナン 83 mg (収率95%)を得た。これをメタンスルホン酸塩にして、表題化合物23を得た。

参考例 22

17-(4-フルオロフェニル)エチル-6,7-デヒドロ-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6,7,2',3'-キノリノモルヒナン・メタンスルホン酸塩(化合物24)の合成

参考例 21 に記述した方法に準じ、(4-メチルフェニル)エチルトシレート
10 の代わりに(4-フルオロフェニル)エチルトシレートを用いることで、表題化合物24を得た。

上記化合物1～24の構造式、酸付加塩、各種スペクトルデータを以下の表に示す。

表 1

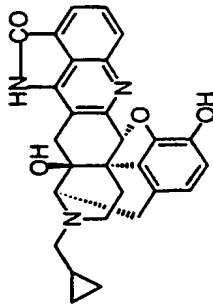
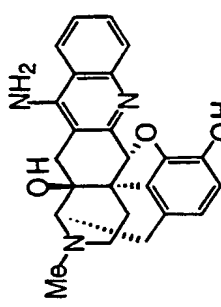
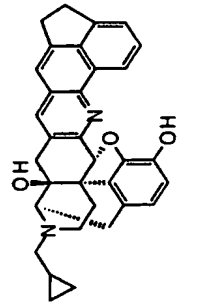
化合物 1 塩酸塩 	NMR (ppm) (300 MHz, CD3OD) 0.55-0.65 (m, 2H), 0.80-1.00 (m, 2H), 1.17-1.30 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 1H), 2.84 (d, 1H, J=16.8Hz), 2.84-2.95 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 2H), 3.17 (d, 1H, J=16.8Hz), 3.28-3.45 (m, 2H), 3.51 (dd, 1H, J=13.2, 7.2Hz), 3.63 (d, 1H, J=19.8Hz), 4.30-4.37 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, J=8.1Hz), 6.83 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.95-8.09 (m, 2H), 8.16-8.22 (m, 1H).	融点 235 (°C). 元素分析値 組成式 C ₂₈ H ₂₆ N ₃ O ₄ •1.25HCl•1.0H ₂ O 計算値 C, 63.32; H, 5.36; N, 7.91; Cl, 8.34. 実測値 C, 63.23; H, 5.42; N, 7.94; Cl, 8.37. IR (cm ⁻¹) (KBr) 1725, 1647, 1508, 1485, 1323, 1249, 1158, 1116, 1064, 1027, 926, 884. Mass (FAB) 468 ((M+H)+)
化合物 2 メタンサルホン酸塩 	NMR (ppm) (400 MHz, DMSO-d6) 1.84-1.94 (m, 1H), 2.33 (s, 5.7H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 1H), 2.90 (d, J=17.1 Hz, 1H), 2.92-3.04 (m, 3H), 3.12 (dd, J=20.0, 6.4 Hz, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.60 (d, J=20.0 Hz, 1H), 3.84 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.71 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.93-8.03 (m, 2H), 8.46 (br s, 1H), 8.50 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.22 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 14.1 (br s, 1H).	融点 256-265 (°C). 元素分析値 組成式 C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₃ •2.0CH ₃ SO ₃ H•0.2H ₂ O•0.5EtOAc 計算値 C, 52.44; H, 5.56; N, 6.55; S, 10.00. 実測値 C, 52.25; H, 5.70; N, 6.58; S, 10.08. IR (cm ⁻¹) (KBr) 3400, 1649, 1597, 1504, 1475, 1330, 1199, 1060, 1052, 785. Mass (FAB) 402 ((M+H)+)
化合物 3 メタンサルホン酸塩 	NMR (ppm) (300 MHz, DMSO-d6) 0.41-0.57 (2H, m), 0.59-0.79 (2H, m), 1.12 (1H, m), 1.91 (1H, d, J=11.3 Hz), 2.32 (4.3H, s), 2.61-3.03 (3H, m), 2.86 (1H, d, J=16.5 Hz), 3.03 (1H, d, J=16.8 Hz), 3.12-3.27 (2H, m), 3.37-3.55 (6H, m), 4.10 (1H, d, J=6.0 Hz), 4.17 (1H, br s), 5.81 (1H, s), 6.46 (1H, br s), 6.65 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.76 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.00 (1H, br s).	融点 >260°C (dec). (°C). 元素分析値 組成式 C ₃₃ H ₃₀ N ₂ O ₃ •1.45CH ₃ SO ₃ H•0.9H ₂ O 計算値 C, 62.87; H, 5.76; N, 4.26; S, 7.06. 実測値 C, 62.71; H, 6.03; N, 4.09; S, 7.26. IR (cm ⁻¹) (KBr) 3400, 1626, 1510, 1466, 1423, 1379, 1325, 1199, 1118, 1052, 785, 561. Mass (EI) 502 (M+)

表 2

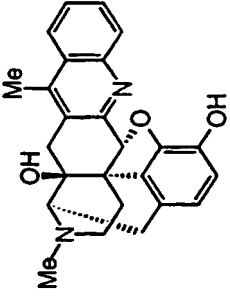
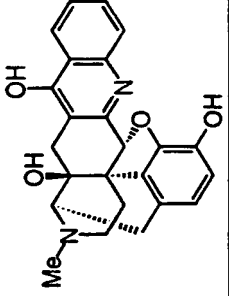
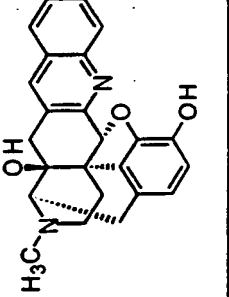
化合物 4	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃) 1.83 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3.0H), 2.50 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.63 (d, <i>J</i>=16.2 Hz, 1H), 2.73 (dd, <i>J</i>=19.0, 6.9 Hz, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.29 (d, <i>J</i>=18.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.59 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1H). (塩フリ一体)</p>	熔点 (°C). 元素分析値 組成式 計算値 実測値 IR (cm ⁻¹) Mass (EI) 400 (M ⁺)
化合物 5	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃) 1.83 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 2.4-2.5 (m, 3.0H), 2.44 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.63 (d, <i>J</i>=16.2 Hz, 1H), 2.73 (dd, <i>J</i>=19.0, 6.9 Hz, 1H), 2.99 (m, 2H), 3.29 (d, <i>J</i>=18.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.59 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H). (塩フリ一体)</p>	熔点 (°C). 元素分析値 組成式 計算値 実測値 IR (cm ⁻¹) Mass (EI) 402 (M ⁺)
化合物 6 メタンスルホン酸塩	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, DMSO-d₆) 1.87 (d, <i>J</i>=11.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 6.0H), 2.62 (m, 1H), 2.8-3.2 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 3.53 (d, <i>J</i>=19.8 Hz, 1H), 3.84 (d, <i>J</i>=5.8 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.64 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i>=7.7 Hz, 1H), 7.81 (t, <i>J</i>=7.7 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H). (塩フリ一体)</p>	熔点 (°C). 元素分析値 組成式 C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₃ •2.0CH ₃ SO ₃ H•0.7H ₂ O 計算値 C, 52.82; H, 5.35; N, 4.74; S, 10.85. 実測値 C, 52.57; H, 5.36; N, 4.70; S, 11.23. IR (cm ⁻¹) (KBr) 3410, 1649, 1508, 1462, 1390, 1330, 1199, 1108, 1060, 785, 559. Mass

表 3

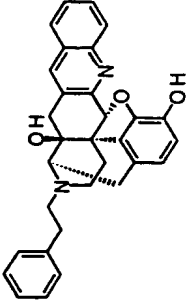
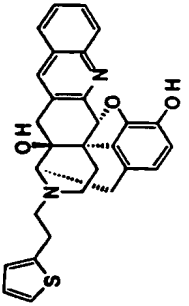
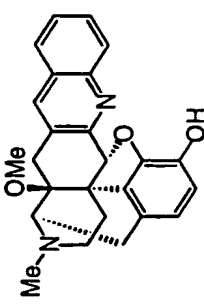
<p>化合物 7 メタンソルホン酸塩</p> 	<p>NMR (ppm) (300 MHz, DMSO-d₆)</p> <p>1.90 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 6.0H), 2.66 (m, 1H), 2.8-3.3 (m, 8H), 3.60 (m, 2H), 4.02 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.65 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.65 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H).</p>	<p>融点 (°C). 元素分析値 組成式 C₃₁H₂₈N₂O₃•2.0CH₃SO₃H•0.7H₂O 計算値 C, 58.17; H, 5.53; N, 4.11; S, 9.41. 実測値 C, 57.99; H, 5.49; N, 4.19; S, 6.67. IR (cm⁻¹) (KBr) 3174, 1502, 1460, 1325, 1197, 1164, 1116, 1044, 750, 555. Mass</p>
<p>化合物 8</p> 	<p>NMR (ppm) (300 MHz, CD₃OD)</p> <p>8.27 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.88-7.82 (1H, m), 7.69-7.64 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J = 5.0, 1.2 Hz), 7.09-7.08 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 5.0, 1.6 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.73 (1H, s), 4.04 (1H, d, J = 6.3 Hz), 3.74-3.69 (1H, m), 3.61 (1H, d, J = 20.1 Hz), 3.54-3.45 (2H, m), 3.42-3.11 (3H, m), 3.06-2.97 (3H, m), 2.91-2.77 (1H, m), 2.07-2.00 (1H, m) (塩 7) 一体</p>	<p>融点 (°C). 元素分析値 組成式 C₂₉H₂₆N₂O₃S•1.35CH₃SO₃H•1.0H₂O 計算値 C, 57.83; H, 5.34; N, 4.44; S, 11.95 実測値 C, 57.71; H, 5.33; N, 4.54; S, 12.04. IR (cm⁻¹) (KBr) 3329, 1638, 1507, 1468, 1428, 1330, 1203, 1119, 1047, 938, 917, 897, 845, 813, 785, 723, 555 Mass (FAB) 483 (M+H)⁺</p>
<p>化合物 9</p> 	<p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃)</p> <p>8.11 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.6-7.7 (2H, m), 7.5 (1H, m), 6.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.70 (1H, s), 3.37 (1H, d, J = 18.7 Hz), 3.37 (1H, d, J = 5.8 Hz), 3.18 (3H, s), 3.04 (1H, d, J = 16.5 Hz), 2.3-2.7 (5H, m), 2.45 (3H, s), 1.7 (1H, m) (塩 7) 一体</p>	<p>融点 (°C). 元素分析値 組成式 計算値 実測値 IR (cm⁻¹) Mass (EI) 400 (M⁺)</p>

表 4

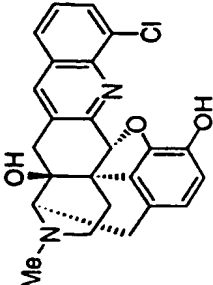
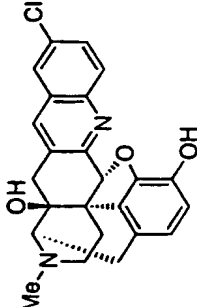
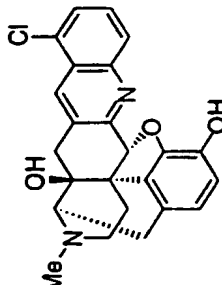
化合物 10	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃) 1.80-1.90 (1H, m), 2.36-2.58 (3H, m), 2.45 (3H, s), 2.69 (1H, dd, <i>J</i>=6.6, 18.6 Hz), 2.77-2.91 (2H, m), 3.01 (1H, d, <i>J</i>=6.6 Hz), 3.30 (1H, d, <i>J</i>=18.6 Hz), 5.75 (1H, s), 6.61 (1H, d, <i>J</i>=8.2 Hz), 6.68 (1H, d, <i>J</i>=8.2 Hz), 7.40 (1H, dd, <i>J</i>=7.4, 8.3 Hz), 7.63 (1H, dd, <i>J</i>=1.4, 8.3 Hz), 7.76 (1H, d, <i>J</i>=1.4, 7.4 Hz), 7.85 (1H, s) (塩ナリ一様)</p> <p>融点 252-262 (分解) (°C). 元素分析値 組成式 C₂₄H₂₁ClN₂O₃, 1.6 CH₃SO₃H 1.2H₂O 0.5 CH₃OH 計算値 C, 51.70; H, 5.29; N, 4.29; Cl, 5.85; S, 8.46 実測値 C, 51.74; H, 5.47; N, 4.37; Cl, 6.14; S, 8.69 IR (cm⁻¹) (KBr) 3396 (br), 2935, 1638, 1616, 1453, 1245, 1165, 1109, 1055, 943, 915, 796, 762, 671 Mass (EI) 422, (M⁺)</p>
化合物 11	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃) 1.81-1.84 (1H, m), 2.37-2.55 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.70 (1H, dd, <i>J</i>=6.3, 18.9 Hz), 2.78-2.87 (2H, m), 3.00 (1H, d, <i>J</i>=6.3 Hz), 3.30 (1H, d, <i>J</i>=18.9 Hz), 5.62 (1H, s), 6.63 (1H, d, <i>J</i>=8.2 Hz), 6.72 (1H, d, <i>J</i>=8.2 Hz), 7.37 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.84-7.86 (1H, m) (塩ナリ一様)</p> <p>融点 210-215 (°C). 元素分析値 組成式 C₂₄H₂₁ClN₂O₃, 2.05 CH₃SO₃H 1.35 H₂O 0.05 計算値 C, 48.74; H, 5.03; N, 4.36; Cl, 5.51; S, 10.22 実測値 C, 48.65; H, 5.32; N, 4.10; Cl, 5.61; S, 10.44 IR (cm⁻¹) (KBr) 3375 (br), 2934, 2852, 2806, 1615, 1482, 1457, 1375, 1327, 1162, 1109, 914, 629, 566, 479 Mass (EI) 420, (M⁺)</p>
化合物 12	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃) 1.85-1.88 (1H, m), 2.41-2.57 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.71 (1H, dd, <i>J</i>=6.4, 18.6 Hz), 2.89-2.90 (2H, m), 3.02 (1H, d, <i>J</i>=6.4 Hz), 3.31 (1H, d, <i>J</i>=18.6 Hz), 5.69 (1H, s), 6.82 (1H, d, <i>J</i>=8.2 Hz), 6.68 (1H, d, <i>J</i>=8.2 Hz), 7.51-7.58 (2H, m), 8.02-8.06 (1H, m), 8.26 (1H, s) (塩ナリ一様)</p> <p>融点 205-220 (分解) (°C). 元素分析値 組成式 C₂₄H₂₁ClN₂O₃, C₂H₅O₆ 0.35 H₂O 計算値 C, 58.20; H, 4.90; N, 4.78; Cl, 6.05 実測値 C, 57.99; H, 5.17; N, 4.50; Cl, 6.20 IR (cm⁻¹) (KBr) 3292 (br), 2932, 2852, 2802, 1643, 1616, 1553, 1334, 1110, 934, 912, 824, 804, 747, 630 Mass (EI) 422, (M⁺)</p>

表 5

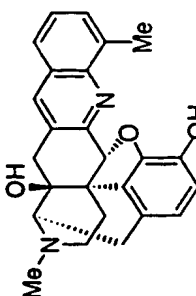
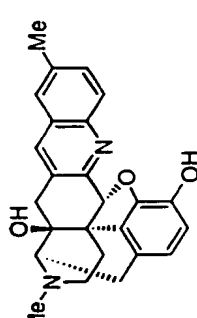
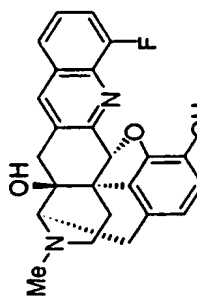
化合物 13	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃) 1.82-1.85 (1H, m), 2.37-2.55 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.68 (1H, dd, <i>J</i>=6.3, 18.9 Hz), 2.74-2.90 (3H, m), 2.80 (3H, s), 3.00 (1H, d, <i>J</i>=6.3 Hz), 3.29 (1H, d, <i>J</i>=18.9 Hz), 5.72 (1H, s), 6.60 (1H, d, <i>J</i>=8.2 Hz), 6.67 (1H, d, <i>J</i>=8.2 Hz), 7.36 (1H, dd, <i>J</i>=7.5 Hz), 7.53 (1H, d, <i>J</i>=7.5 Hz), 7.78 (1H, s) (塩ブリ一体)</p> <p>融点 205-228 (分解) (°C). 元素分析値 組成式 C₂₃H₂₁N₂O₃, 1.7CH₃SO₃H 1.5H₂O 計算値 C, 54.27; H, 5.77; N, 4.74; S, 9.23 実測値 C, 54.41; H, 5.99; N, 4.67; S, 9.10 IR (cm⁻¹) (KBr) 3423 (br), 2925, 2850, 2806, 1610, 1456, 1240, 1159, 1110, 945, 912, 770, 748, 475 Mass (EI) 400 (M⁺)</p>
化合物 14	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃) 1.81-1.84 (1H, m), 2.36-2.54 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.69 (1H, dd, <i>J</i>=6.6, 18.6 Hz), 2.78-2.89 (2H, m), 2.99 (1H, d, <i>J</i>=6.6 Hz), 3.28 (1H, d, <i>J</i>=18.6 Hz), 5.66 (1H, s), 6.60 (1H, d, <i>J</i>=8.2 Hz), 6.69 (1H, d, <i>J</i>=8.2 Hz), 7.37 (1H, dd, <i>J</i>=1.8, 8.8 Hz), 7.42 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.92 (1H, d, <i>J</i>=8.8 Hz) (塩ブリ一体)</p> <p>融点 244-252 (分解) (°C). 元素分析値 組成式 C₂₃H₂₁N₂O₃, 1.1CH₃SO₃H 1.6H₂O 計算値 C, 58.59; H, 5.95; N, 5.24; S, 6.59 実測値 C, 58.60; H, 6.24; N, 5.08; S, 6.54 IR (cm⁻¹) (KBr) 3376 (br), 2917, 2850, 1638, 1613, 1497, 1245, 1109, 1055, 914, 826, 746, 631 Mass (EI) 400 (M⁺)</p>
化合物 15	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃) 1.83-18.6 (1H, m), 2.39 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.68 (1H, dd, <i>J</i>=6.6, 18.7 Hz), 2.76-2.91 (2H, m), 3.00 (1H, d, <i>J</i>=6.6 Hz), 3.29 (1H, d, <i>J</i>=18.7 Hz), 5.71 (1H, s), 6.60 (1H, d, <i>J</i>=8.2 Hz), 6.67 (1H, d, <i>J</i>=8.2 Hz), 7.27-7.51 (3H, m), 7.86 (1H, s) (塩ブリ一体)</p> <p>融点 221-225 (分解) (°C). 元素分析値 組成式 C₂₃H₂₁FN₂O₃, C₄H₈O₆, 0.1H₂O 0.4 CH₃CO₂C₂H₅, 計算値 C, 60.10; H, 5.18; N, 4.74; F, 3.21 実測値 C, 59.85; H, 5.47; N, 4.86; F, 3.25 IR (cm⁻¹) (KBr) 3386 (br), 3062, 2916, 2802, 1637, 1613, 1490, 1375, 1326, 1250, 1163, 1109, 1057, 914, 812, 760, 629 Mass (EI) 404 (M⁺)</p>

表 6

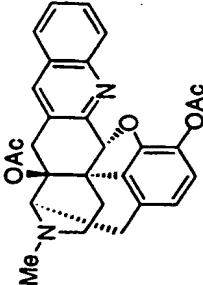
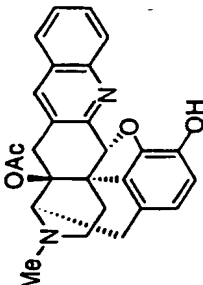
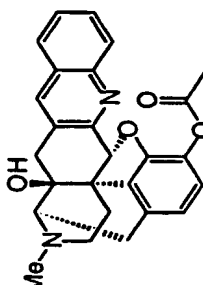
化合物 16	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃) 1.82-1.87 (1H, m), 1.84 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.38-2.43 (1H, m), 2.53-2.60 (2H, m), 2.63 (1H, dd, J=6.0, 19.0 Hz), 2.83 (1H, dd, J=1.4, 16.8 Hz), 3.37 (1H, d, J=19.0 Hz), 4.32 (1H, d, J=6.0 Hz), 5.74 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.82 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.51 (1H, dt, J=1.1, 7.8 Hz), 7.66-7.72 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.19 (1H, dd, J=1.1, 8.2 Hz) (塩ナリ一様)</p> <p>融点 133-137 (°C). 元素分析値 組成式 C₂₈H₂₈N₂O₃, 1.5C₄H₆O₂, 1.2H₂O 計算値 C, 56.93; H, 5.26; N, 3.91 実測値 C, 56.86; H, 5.41; N, 3.75 IR (cm⁻¹) (KBr) 3058, 2929, 2794, 1763, 1739, 1618, 1493, 1451, 1368, 1235, 1216, 1159, 1047, 952, 912, 891, 753, 620, 481 Mass (EI) 470 (M⁺)</p>
化合物 17	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃) 1.77-1.81 (1H, m), 1.84 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.39-2.53 (3H, m), 2.59 (1H, dd, J=6.0, 18.7 Hz), 2.81 (1H, d, J=16.8 Hz), 3.33 (1H, d, J=18.7 Hz), 3.74 (1H, d, J=16.8 Hz), 4.29 (1H, d, J=6.0 Hz), 5.70 (1H, s), 6.62 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.70 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.46 (1H, m), 7.61-7.73 (3H, m), 8.04 (1H, m) (塩ナリ一様)</p> <p>融点 206-211 (°C). 元素分析値 組成式 C₂₈H₂₈N₂O₃, 1.7C₄H₆O₂, 0.7H₂O 計算値 C, 56.58; H, 5.15; N, 4.02 実測値 C, 56.5; H, 5.44; N, 3.76 IR (cm⁻¹) (KBr) 3422 (br), 2931, 2846, 2805, 1736, 1638, 1617, 1459, 1240, 1163, 1045, 951, 912, 794, 750, 622 Mass (EI) 428 (M⁺)</p>
化合物 18	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃) 8.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.83 (1H, s), 7.6-7.7 (2H, m), 7.5 (1H, m), 6.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.72 (1H, s), 3.33 (1H, d, J = 18.9 Hz), 3.02 (1H, d, J = 6.3 Hz), 2.89 (1H, d, J = 15.6 Hz), 2.77 (1H, d, J = 15.6 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 18.9, 6.6 Hz), 2.4-2.6 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.9 (1H, m) (塩ナリ一様)</p> <p>融点 (°C). 元素分析値 組成式 計算値 実測値 IR (cm⁻¹) Mass (EI) 428 (M⁺)</p>

表 7

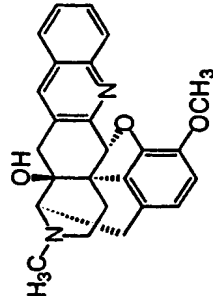
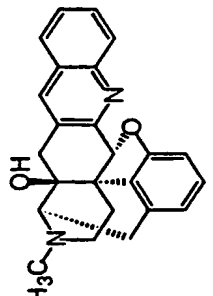
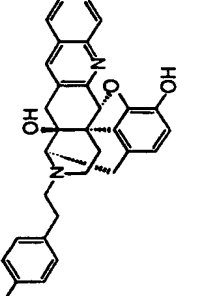
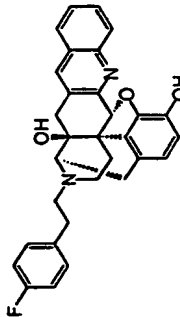
化合物 19	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃) 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (1H, s), 7.6-7.7 (2H, m), 7.45 (1H, m), 6.67 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.69 (1H, s), 4.80 (3H, s), 3.30 (1H, d, J = 18.7 Hz), 2.99 (1H, d, J = 6.6 Hz), 2.88 (1H, d, J = 15.6 Hz), 2.75 (1H, d, J = 15.6 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 18.7, 6.6 Hz), 2.53 (1H, d, J = 6.3 Hz), 2.3-2.5 (2H, m), 2.44 (3H, s), 1.86 (1H, m) (塩ブリ一体)</p>	<p>融点 (°C). 元素分析値 組成式 C₂₄H₂₄N₂O₃ · 0.92C₄H₆O₆ · 0.09H₂O 計算値 C, 63.63; H, 5.72; N, 5.02 実測値 C, 63.92; H, 5.48; N, 4.72 IR (cm⁻¹) Mass</p>
化合物 20	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃) 8.16 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.83 (1H, s), 7.6-7.7 (2H, m), 7.5 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.1, 7.5 Hz), 6.70 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.67 (1H, s), 3.35 (1H, d, J = 18.9 Hz), 3.02 (1H, d, J = 6.3 Hz), 2.7-2.9 (3H, m), 2.4-2.6 (3H, m), 2.45 (3H, s), 1.8 (1H, m) (塩ブリ一体)</p>	<p>融点 (°C). 元素分析値 組成式 C₂₄H₂₂N₂O₃ · 1.12C₄H₆O₆ · 0.1H₂O 計算値 C, 63.31; H, 5.39; N, 5.18 実測値 C, 63.27; H, 5.55; N, 4.91 IR (cm⁻¹) Mass</p>
化合物 23	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl₃) 8.13-8.10 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.70-7.61 (2H, m), 7.51-7.45 (1H, m), 7.10 (4H, s), 6.67 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.67 (1H, s), 3.23 (1H, d, J = 18.7 Hz), 3.10-3.00 (1H, m), 2.88-2.74 (8H, m), 2.50-2.37 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.88-1.84 (1H, m) (塩ブリ一体)</p>	<p>融点 213-217 (°C). 元素分析値 組成式 C₃₂H₃₀N₂O₃ · 2.9 MeSO₃H · 1.0 H₂O 計算値 C, 53.14; H, 5.58; N, 3.55; S, 11.86 実測値 C, 53.19; H, 5.93; N, 3.67; S, 11.61 IR (cm⁻¹) (KBr) 3386, 2919, 1617, 1498, 1458, 1376, 1327, 1242, 1152, 1117, 1063, 914, 812, 749 Mass (FAB) 491 (M+H)⁺</p>

表 8

化合物 24	NMR (ppm) (300 MHz, CDCl ₃)	融点 225-227 (°C). 元素分析値
	8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.81 (1H, s), 7.68 (1H, m), 7.61 (1H, ddd, J = 8.5, 7.1, 1.6 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 8.0, 6.9, 1.1 Hz), 7.20-7.13 (2H, m), 7.02-6.94 (2H, m), 6.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.66 (1H, s), 3.23 (1H, d, J = 18.7 Hz), 3.12-3.04 (1H, m), 2.87-2.72 (8H, m), 2.52-2.30 (2H, m), 1.88-1.83 (1H, m) (塩アリ一体)	組成式 C ₃₁ H ₂₇ FN ₂ O ₃ · 2.4 MeSO ₃ H · 1.3 H ₂ O 計算値 C, 53.59; H, 5.28; N, 3.73; F, 2.57; S, 10.28 実測値 C, 53.31; H, 5.54; N, 3.77; F, 2.81; S, 10.13
		IR (cm ⁻¹) (KBr) 3386, 2919, 2830, 1610, 1508, 1458, 1376, 1327, 1282, 1219, 1154, 1117, 1063, 1026, 996, 949, 914, 821, 748, 630, 557, 480 Mass (FAB) 495 ((M+H)+)

実施例 1

ラット律動的膀胱収縮運動に対する作用

SD系雌性ラットをウレタン（1.0g/kg）の腹腔内投与によって麻酔した。動物の尿道口よりポリエチレンチューブを膀胱まで挿入し結紮固定した後、同チューブより生理食塩水を適宜注入（注入速度：約0.2ml/分、最大約1.5ml/匹）し膀胱の律動的収縮運動を発現させた。なお、膀胱の律動的収縮運動については、膀胱内に挿入したポリエチレンチューブを介して膀胱内圧を測定することによりモニターした。安定した律動的収縮運動が少なくとも10回認められるのを確認した後、被験化合物を1ml/kgの用量で静脈内投与した。被験化合物投与後10分以内に膀胱内圧が投与直後に示した膀胱内圧の50%以下を示した場合膀胱収縮ありと判定し、再び50%以上の膀胱内圧を示すまでの間を律動的膀胱収縮抑制時間とした。被験化合物の投与溶媒として、被験化合物1、2、3、4、5、11、12、21、23、24には5%キシリトール溶液を用い、被験化合物6、9、10、13、14、15、16、17、18、19、20、22には生理食塩水、被験化合物7には10%エタノール溶液、および被験化合物8には10%DMSO溶液を用いた。なお、律動的膀胱収縮抑制時間に少々影響するとされる5%キシリトール溶液、10%エタノール溶液および10%DMSO溶液の各溶媒についても1ml/kgの用量で検討した。この結果を表9に示した。いずれの化合物においても用いた溶媒のみにくらべ律動的膀胱収縮抑制作用が認められた。

表 9

被験化合物	投与量	例数	平均律動的膀胱収縮抑制時間（分）
5%キシリトール	1ml/kg	4	1.3
化合物 <u>1</u>	30mg/kg	4	6.2
化合物 <u>2</u>	10mg/kg	4	4.5
化合物 <u>3</u>	20mg/kg	4	5.0
化合物 <u>4</u>	10mg/kg	4	13.9
化合物 <u>5</u>	30mg/kg	4	5.7
化合物 <u>11</u>	10mg/kg	4	12.4

3 2

化合物 <u>1 2</u>	0. 3mg/kg	5	14. 6
化合物 <u>2 1</u>	10mg/kg	4	10. 0
化合物 <u>2 3</u>	10mg/kg	4	9. 2
化合物 <u>2 4</u>	10mg/kg	4	2. 3

5

生理食塩水

化合物 <u>6</u>	3mg/kg	6	24. 1
化合物 <u>9</u>	1mg/kg	6	7. 3
化合物 <u>1 0</u>	10mg/kg	4	7. 4
化合物 <u>1 3</u>	1mg/kg	4	6. 5
化合物 <u>1 4</u>	3mg/kg	4	12. 3
化合物 <u>1 5</u>	1mg/kg	6	10. 7
化合物 <u>1 6</u>	0. 3mg/kg	4	15. 0
化合物 <u>1 7</u>	1mg/kg	5	7. 4
化合物 <u>1 8</u>	1mg/kg	4	6. 6
化合物 <u>1 9</u>	1mg/kg	4	7. 7
化合物 <u>2 0</u>	1mg/kg	4	11. 1
化合物 <u>2 2</u>	10mg/kg	3	1. 4

10

15

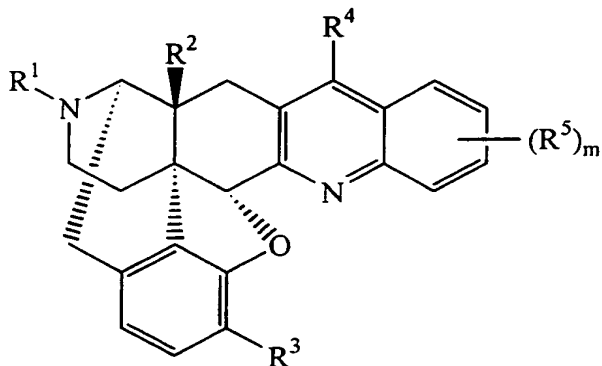
20

10%エタノール	1ml/kg	5	1. 5
化合物 <u>7</u>	5mg/kg	5	17. 1
10%DMSO	1ml/kg	4	3. 5
化合物 <u>8</u>	10mg/kg	4	19. 5

25

請求の範囲

1. 一般式 (I)



(I)

(式中、 R^1 は、水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、炭素数5～7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6～12のアリール、炭素数7～13のアラルキル、炭素数2～7のアルケニル、炭素数1～5のアルカノイル、フラン-2-イルアルキル（ただし、アルキル部分の炭素数は1～5である）、またはチオフェン-2-イルアルキル（ただし、アルキル部分の炭素数は1～5である）を表し、

R^2 および R^3 は、独立して水素、ヒドロキシ、炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～5のアルカノイルオキシ、炭素数7～13のアラルキルオキシ、または炭素数7～13のアリールカルボニルオキシを表し、

m は0～4の整数を表し、

R^5 はベンゼン環上の置換基であり、それぞれ別個に R^{18} を表し、または隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になって縮合環構造Aを表し（ただし、残る0～2個の R^5 は別個に R^{18} を表すかまたはもう1組の縮合環構造Aを表す）、

縮合環構造Aは、0～4個の置換基 R^9 で置換されたベンゾ、インデノ、ナフト、ピリド、もしくは炭素数5～7のシクロアルケノ、または無置換のジオキソレノを表し、

R^9 および R^{18} は、(1)それぞれ別個にフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、ヒドロキシ、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、イソ

チオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、炭素数1～3のヒドロキシアルキル、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $(CH_2)_k$ 、 CO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_kNR^7R^8$ 、または $(CH_2)_kN(R^7)COR^8$ （ここで、 k は0～5の整数を表し、 R^6 は炭素数1～5のアルキルを表し、 R^7 および R^8 はそれぞれ別個に水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数4～6のシクロアルキルアルキルを表す）を表し、および／または(2)環縮合部をはさんで隣接する炭素にそれぞれ置換する R^9 と R^{18} とが一緒になって R^9-R^{18} となりエタノ、プロパノ、または α -ベンゼノのいずれかの架橋構造を表し、

R^4 は、水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のヒドロキシアルキル、炭素数6～12のアリール（ただし、1種以上の置換基 R^{17} により置換されていてもよい）、 $NR^{10}R^{11}$ 、 OR^{12} 、 $COOR^{13}$ 、または $CONR^{14}R^{15}$ を表し、またはペリ位に置換した R^5 と一緒に becoming R^4-R^5 となり、 $N(R^{16})CO$ 、 $N(R^{16})C(=NH)$ 、 $N(R^{16})CH_2$ 、 α -ベンゼノ、エタノ、プロパノ、またはブタノのいずれかの架橋構造を表し、

R^{17} は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～5のアルカノイルオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはシアノを表し、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{16} は、それぞれ別個に水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、炭素数7～13のアラルキル、または炭素数1～5のアルカノイルを表し、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、それぞれ別個に水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数6～12のアリール、または炭素数7～13のアラルキルを表す。）

で示されるキノリノモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含む頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

2. 一般式(1)において、 R^4 が水素、炭素数1～5のアルキル、 $NR^{10}R^{11}$ 、またはペリ位に置換した R^5 と一緒に becoming R^4-R^5 となり、 $N(R^{16})CO$ の架橋構造である（ R^{10} 、 R^{11} 、および R^{16} は請求項1記載の定義に同じ

）請求項1記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

3. 一般式(1)において、 R^1 が炭素数1～5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、炭素数7～13のアラルキル、フラン-2-イルアルキル（ただし、アルキル部分の炭素数は1～5である）、またはチオフェン-2-イルアルキル（ただし、アルキル部分の炭素数は1～5である）である請求項

5

2記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04839

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D489/09, A61K31/485, A61P13/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D489/09, A61K31/485, A61P13/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN) , MEDLINE (STN) , BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 5714483, A (TORAY INDUSTRIES, INC.), 03 February, 1998 (03.02.98), Cited in the present application & EP, 636371, A1 & WO, 94/14445, A1	1-3
A	Dray, A., et al., 'Central .delta.-opioid receptor interactions and the inhibition of reflex urinary bladder contractions in the rat' Br. J. Pharmacol. (1985), Vol.85, No.3, pp.717-26, See abstract	1-3
A	Thor, Karl B., et al., 'Selective inhibitory effects of ethylketocyclazocine on reflex pathways to the external urethral sphincter of the cat' J. Pharmacol. Exp. Ther. (1989), Vol.248, No.3, pp.1018-25, See abstract	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 October, 2000 (04.10.00)

Date of mailing of the international search report
17 October, 2000 (17.10.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.: C07D489/09, A61K31/485, A61P13/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.: C07D489/09, A61K31/485, A61P13/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 5714483, A (TORAY INDUSTRIES, INC.), 3.2月.1998 (03.02.98), 本願中に引用 & EP, 636371, A1 & WO, 94/14445, A1	1-3
A	Dray, A., et al., 'Central .delta.-opioid receptor interactions and the inhibition of reflex urinary bladder contractions in the rat' Br. J. Pharmacol. (1985), Vol.85, No.3, p.717-26, 要約参照	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.10.00

国際調査報告の発送日

17.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新留 豊



4C

9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Thor, Karl B., et al., 'Selective inhibitory effects of ethylketocyclazocine on reflex pathways to the external urethral sphincter of the cat' J. Pharmacol. Exp. Ther. (1989), Vol. 248, No. 3 , p. 1018-25, 要約参照	1-3